

1/5/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013229315

WPI Acc No: 2000-401189/200035

XRAM Acc No: C00-121547

XRPX Acc No: N00-300377

**Patch for local administration of drugs in the oral cavity
includes a drug-containing matrix comprising a water-insoluble cellulose
ether and a water-soluble cellulose ether in a defined ratio**

Patent Assignee: LABTEC GES TECHNOLOGISCHE FORSCHUNG (LABT-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19856101	A1	20000608	DE 1056101	A	19981204	200035 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1056101 A 19981204

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 19856101	A1		5	A61L-015/44	

Abstract (Basic): DE 19856101 A1

NOVELTY - Patch for local administration of drugs in the oral
cavity comprises:

- (a) an adhesive layer; and
- (b) a drug-containing matrix comprising a water-insoluble cellulose
ether (I) and a water-soluble cellulose ether (II) in a ratio of 1:1 or
2:3.

USE - The patch is useful for buccal or gingival administration of
drugs for treating disorders of the mouth, gums and teeth, especially
antiseptics, antimycotics, antiviral agents, antibiotics, local
anesthetics, corticosteroids, salts (e.g. fluoride, potassium or zinc
salts) or vitamins.

ADVANTAGE - The patch provides faster drug release than similar
patches with a (I):(II) ratio of 2:1 and swells less and adheres longer
in the mouth than similar patches containing polyvinyl alcohol instead
of (I).

pp; 5 DwgNo 0/0

Title Terms: PATCH; LOCAL; ADMINISTER; DRUG; ORAL; CAVITY; DRUG; CONTAIN;
MATRIX; COMPRISE; WATER; INSOLUBLE; CELLULOSE; ETHER; WATER; SOLUBLE;
CELLULOSE; ETHER; DEFINE; RATIO

Derwent Class: A11; A96; B05; B07; D21; D22; P32; P34

International Patent Class (Main): A61L-015/44

International Patent Class (Additional): A61F-013/02; A61K-006/00;

A61K-009/70; A61L-015/58

File Segment: CPI; EngPI

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2004 Thomson Derwent. All rights reserved.

© 2004 Dialog, a Thomson business



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 56 101 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 198 56 101.6
㉔ Anmeldetag: 4. 12. 1998
㉕ Offenlegungstag: 8. 6. 2000

㉑ Int. Cl.⁷:
A 61 L 15/44
A 61 L 15/58
A 61 F 13/02
A 61 K 9/70
A 61 K 6/00

DE 198 56 101 A 1

㉑ Anmelder:
Labtec Gesellschaft für technologische Forschung
und Entwicklung mbH, 40764 Langenfeld, DE

㉒ Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

㉓ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE	35 34 981 C2
DE	24 49 865 B2
DE	197 45 208 A1
DE	196 46 392 A1
DE	40 18 247 A1
DE	36 30 603 A1
DE	36 18 553 A1
DE	32 37 945 A1
DE	24 32 925 A1
CH	6 25 704 A5
US	55 16 523
US	52 36 713
US	49 00 552
US	39 72 995
EP	07 63 358 A1
EP	03 81 194 A2
EP	02 62 422 A1
EP	02 50 187 A2
WO	97 15 297 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ㉔ Mundhöhlen-Matrixpflaster
㉕ Pflasterzubereitung für lokale Administration von Wirk-
stoffen in die Mundhöhle.

DE 198 56 101 A 1

Der Mundinnenraum besitzt eine Oberfläche von etwa 100 cm². Die Mundhöhle wird folgendermaßen begrenzt seitlich durch die Wangenschleimhaut (bukkal Applikationsseite genannt), oben durch den Gaumen (palatale Applikationsseite genannt) und unten durch den Raum unter der Zunge (sublinguale Applikationsseite genannt). Des weiteren befindet sich im Mundraum die Zunge (keine Applikationsseite bisher) und das Zahnfleisch (gingivale Applikationsseite genannt). Die benannten Applikationsseiten im Mundraum zeichnen sich allesamt durch die Gegenwart von Wasser aus, also im Falle der Applikation eines Pflasters muß die Adhäsion im Zustand der Nässe/Feuchtigkeit zustande kommen. In diesem Falle spricht man auch von Mucoadhäsion, weil die Haftung des Pflasters mit der Schleimhaut erfolgt, die mit Mucus ausgekleidet ist. Dabei wird die Mucoadhäsion als besondere Art der Bioadhäsion erachtet, da jede Adhäsion mit mindestens einer belebten Phase als Bioadhäsion bezeichnet wird. Die Dicke der nicht keratinisierten bukkalen Mucosa beträgt ca. 500 bis 800 µm, während die Schleimhäute des keratinisierten, sogenannten harten Gaumens und des Zahnfleisches etwa 100 bis 200 µm dick sind. Die Permeabilität der Mundschleimhäute ist höher als die der Epidermis der Haut, aber niedriger als die des Gastrointestinaltraktes. Die Sonderform der sublingualen Applikation soll hier nicht weiter interessieren, da sie bereits sehr gut untersucht ist, aber nur für wenige Anwendungen geeignet ist. Die geringe Dicke der Schleimhaut und die gute Durchblutung ermöglichen eine schnelle Resorption und gute Bioverfügbarkeit.

Anders sieht es bei gingivaler und bukkaler Applikation aus. Bei gingivaler Applikation gilt schlechte Permeabilität, mäßige Durchblutung, aber gute Verweildauer für ein Pflaster. Bei bukkaler Applikation besteht etwas höhere Permeabilität und gute Durchblutung bei guter Verweildauer. Beide Applikationsseiten eignen sich für die Anwendung von Pflastern, die eine lokale Wirkung in der Mundhöhle entfalten sollen. Dies ist z. B. erforderlich bei Erkrankungen in der Mundhöhle. Dazu zählen die Applikation von Desinfektiva, Antibiotika Antimykotika, Virustatika, Corticoiden etc., die bei Infektionen durch Bakterien, Pilzen und Viren auftreten wie Mundsoor, Herpes, Aphthen oder nach Zahnextraktionen. Desweiteren besteht die Notwendigkeit der Vorbeugung von Infektionen bei Läsionen, Ulzera, die z. B. gehäuft bei immunsuppressierten Personen auftreten. Ein weiterer Bedarf sind Lokalanästhetika für schmerzhaftes Entzündungsprozesse oder Prothesendruckstellen. Es können aber auch Aromen, Naturstoffe oder Salze abgegeben werden, die Mundgeruch verbessern oder die Bildung von Plaque als Vorläufer von Gingivitis und Parodontitis mindern.

Allen mucoadhäsiven Systemen ist gemeinsam, daß sie an der Seite, die auf dem Mucus befestigt wird, Hilfsstoffe enthalten, die in diesem Milieu eine Adhäsion aufbauen können. Materialien dieser Art enthält u. a. die Publikation J.D. Smart et al., J. Pharm. Pharmacol. 1984, 36 : 295-299. Es handelt sich durchweg um viskositätserhöhende Polymere, die sowohl natürlichen Ursprungs sein können wie Gelatine, Pektin, Tragant, Gummi arabicum, Chitosan, Hyaluronsäure, Alginate, Agar etc., also auch halbsynthetisch wie Cellulosederivate, v.a. Celluloseether sowie vollsynthetische Polymere wie Polyacrylsäurederivate in verschiedenen Vernetzungsgraden oder Polyvinylalkohole, -pyrrolidone. Die Auswahl aus diesen Stoffen muß unter verschiedenen Gesichtspunkten gewählt werden. Zum einen müssen die Stoffe für die Herstellung eines Pflasters in der Lage sein, einen Film zu bilden. Weiter muß die mikrobiologische Reinheit und die mucosale Verträglichkeit gewährleistet sein sowie Verträglichkeit mit den eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffen. Da bei einem lokalen System eine systemische Resorption minimiert werden soll, wurde ein zweischichtiges System gewählt, damit der Wirkstoff nicht in direktem Kontakt mit der Schleimhaut steht. Somit wird unterschieden zwischen einer mucoadhäsiven Schicht und einer, aus der der Wirkstoff in die Mundhöhle abgegeben und dort über den Speichel verteilt wird. Diese zweite Schicht muß sich untrennbar mit der Adhäsivschicht verbinden und die Freigabe des Wirkstoffes steuern.

Für die Adhäsivschicht werden synthetische Polyacrylsäurederivate mit der INCI-Bezeichnung Carbomer eingesetzt, wobei die verschieden stark quervernetzten Homopolymere Carbomer 971 und 974 sowie Carbomer 1342 (alle von BF Goodrich), keinen großen Unterschied hinsichtlich Quellung und Haftung gezeigt haben und auch Polycarbophil (BF Goodrich) gleichwertig eingesetzt werden kann. Es wurde nun überraschend gefunden, daß die Haftung durch Zugabe des Cellulosederivates Hydroxypropylcellulose (HPMC), auch unter dem Handelsnamen Pharmacoat (Fa. Synthapharm) bekannt, die Haftung verbessert wird, obgleich HPMC allein kaum Mucoadhäsivität besitzt und die Verblendung mit Cellulosederivaten (z. B. EP 275550 B1) üblicherweise die Haftungsfähigkeit von Carbomer verschlechtert. Damit die Adhäsivschicht durch den Anwender von der Wirkstoffschicht besser unterscheidbar ist, wird erstere mit Titandioxid weiß eingefärbt und mit einem Zusatz von Glycerin wird, wie dem Fachmann bekannt, die Sprödigkeit eines getrockneten, xerosierten Carbomerfilms herabgesetzt, was den Tragekomfort erhöht.

Die wirkstoffreisetzende Matrixschicht mußte so konzipiert werden, daß sie sich verbindet, gleichzeitig nicht an der Schleimhaut anhaftet und den Wirkstoff kontrolliert freisetzt, den oft leicht bitteren Geschmack des Wirkstoffs kaschiert und so flexibel während der Lagerung und Anwendung bleibt, daß der Fremdkörpereindruck in der Mundhöhle zurückgedrängt wird. Alle diese Eigenschaften wurden durch eine Mischung eines wasserunlöslichen und eines wasserlöslichen Celluloseethers erreicht. Als wasserunlöslicher Celluloseether wird Ethylcellulose (Fa. Hercules, 4849,5% Ethoxylgehalt, Substitutionsgrad 2,41-2,51, niedrige Viskosität) verwendet und als wasserlöslicher Celluloseether wird Hydroxypropylcellulose (Fa. Synthapharm, Pharmacoat 606, MG 11000), also das gleiche Derivat wie in der Adhäsivschicht, eingesetzt. Es wurde herausgefunden, daß die Freisetzung genau über das Verhältnis der beiden Cellulosederivate gesteuert werden kann. Je höher der Anteil der wasserunlöslichen Cellulose, desto geringer bzw. langsamer ist die Freisetzung des Wirkstoffs. Weiter wird überraschenderweise auch die Haftungsdauer durch das Verhältnis der beiden Cellulosederivate gesteuert. Als geeignet befunden wurden Verhältnisse von 2 : 3 bzw. 1 : 1, nicht jedoch ein Verhältnis von 2 : 1. Je höher der Anteil des wasserunlöslichen Celluloseethers, desto länger ist die Haftungsdauer an der bukkalen Schleimhaut. Um eine Starrheit der Wirkstoffschicht zu vermeiden, muß ein Weichmacher zugesetzt werden, wobei sich Triethylcitrat (Fa. Röhm, Citroflex 2) als am geeignetsten unter den dem Fachmann bekannten Weichmachern wie Rizinusöl, Polyethylenglycol, Triacetin, Sorbitol u.v.m. erwiesen hat. Dieser Weichmacher muß mind. 10%, maximal 40%, optimal 12-18% von der Wirkstoffschicht betragen. Zur farblichen Kennung wird die Schicht beispielsweise mit dem Lebensmittelfarbstoff Amarant (E123) schwach rosa eingefärbt und mit Hilfe von Polysorbat 80 wird Pfefferminzöl, Thymol, Citronellöl oder synthetische Aromen als Geschmackskorrigens solubilisiert. Im Bedarfsfalle können Süßstoffe wie Saccharin oder Neohesperidin zugesetzt werden. Als Wirkstoffe können verschiedene Mengen, entweder gelöst oder als

Suspension eingesetzt werden, z. B. Antiseptika wie Chlorhexidin, Hexetidin, Cetylpyridinium etc. oder Antimykotika wie Miconazol, Clotrimazol, Econazol, Nystatin, Tolnaftat, Sulbentin, Itraconazol etc., oder Viostatika wie Amantadin, Aciclovir, Zidovudin etc., oder Antibiotika wie Tetracyclin, Metronidazol, Clindamycin etc., oder Lokalanästhetika wie Tetracain, Benzocain, Lidocain etc., oder Corticoide wie Triamcinolon, Hydrocortison etc., oder Salze des Fluorids, Kaliums, Zinks etc. oder Vitamine wie Ascorbinsäure, Tocopherol, Vitamin K, β -Carotin, Coenzym Q10 etc. Die Herstellung muß so erfolgen, daß eine untrennbare Verbindung zwischen Adhäsiv- und Wirkschicht erfolgt. Da in den beiden Schichten keinerlei Bindemittel enthalten sind und die Laminierungstechnologie herkömmlicher Matrixpflaster angewendet werden soll und damit kein Kompressionsdruck zur Verfügung steht, konnte diese Verbindung überraschenderweise nur mit der Beschichtung der Lagen durch Überschichtung aus gleichen Phasen (entweder beide wässrig oder beide organisch) erzielt werden. Trotzdem vermischen sich beide Schichten nicht, verbinden sich dennoch und sind im getrockneten Zustand nicht adhäsiv, so daß keine silikonisierten Schutzfolien während der Herstellung noch in der Verpackung erforderlich sind wie bei sonst üblichen Matrixpflastern. Es werden organische Phasen bevorzugt, da sie leichter Trocknen und die Wirkstoffe sich besser lösen. Die ethanolschicht wird zuerst beschichtet; wobei dies auf Polyesterfolien, Glas oder anderen glatten Oberflächen erfolgen kann. Nach dem Trocknen wird die Wirkstoffschicht in einer Ethanol-Toluol-Mischung überschichtet. Nach der endgültigen Trocknung kann das System ohne Probleme von der Trägergrundlage (Polyester, Glas etc.) abgezogen werden. Durch Stanzen erfolgt die Vereinzelung in Einzeldosen von 0,5 bis 2,5 cm², vorzugsweise in 0,8 cm² sowie die Verpackung in luft- und lichtundurchlässige, dem Fachmann geläufige Peelpackungen.

Beispiele

Erfindungsgemäßes Beispiel 1

Um 1000 cm² eines erfindungsgemäßen Pflasterlaminats im Labormaßstab herzustellen, werden für die Adhäsivschicht 1,5 g Pharmacoat 606 und 1,0 g Glycerin anhydricum in 125 g Ethanol 96% gelöst, anschließend 0,4 g Titandioxid darin homogen suspendiert. Auf einem Rührer mit der Einstellung 500 rpm, 150°C werden 5,0 g Carbomer 971 auf die ethanolschicht Lösung aufgestreut, das System verschlossen und anschließend bei Raumtemperatur für 60 min im hochtourigen Mixer homogenisiert. Anschließendes langsames Rühren entfernt die eingearbeitete Luft und ergibt ein homogenes, blasen- und klumpenfreies weißes Gel, welches auf Polyester (Fa. Hoechst, Hostaphan RN 100) mit einer Naßschichtdicke von 2000 µm ausgestrichen wird. Die Trocknung erfolgt bei 40°C über 30 min. Für die Wirkstoffschicht werden 3,825 g Ethylcellulose und die gleiche Menge Pharmacoat 606 trocken verrieben, anschließend auf die erwärmte Mischung von 34 g Ethanol 96 : Toluol 1 : 1 aufgestreut und gerührt, bis alles gelöst ist. 0,003 g Amaranth werden in 1 ml Wasser gelöst. Dieses und 0,1 g Polysorbat 80, 0,1 g Pfefferminzöl und 1,25 g Citroflex 2 und 0,9 g Chlorhexidin Hydrochlorid werden der Celluloselösung unter Rühren zugegeben, bis eine homogene, rosa-trübe, dünnflüssige Suspension entsteht. Diese wird auf die Adhäsivschicht mit einer Naßschichtdicke von 1000 µm beschichtet und ebenfalls für 30 min bei 40°C getrocknet.

Erfindungsgemäßes Beispiel 2

Um 1000 cm² eines erfindungsgemäßen Pflasterlaminats im Labormaßstab herzustellen, werden für die Adhäsivschicht 1,5 g Pharmacoat 606 und 1,0 g Glycerin anhydricum in 125 g Ethanol 96% gelöst, anschließend 0,4 g Titandioxid darin homogen suspendiert. Auf einem Rührer mit der Einstellung 500 rpm, 150°C werden 5,0 g Carbomer 971 auf die ethanolschicht Lösung aufgestreut, das System verschlossen und anschließend bei Raumtemperatur für 60 min im hochtourigen Mixer homogenisiert. Langsames Rühren entfernt die eingearbeitete Luft und ergibt eine homogene, blasen- und klumpenfreie weißes Gel, welches auf Polyester (Fa. Hoechst, Hostaphan RN 100) mit einer Naßschichtdicke von 2000 µm ausgestrichen wird. Die Trocknung erfolgt bei 40°C über 30 min. Für die Wirkstoffschicht werden 3,825 g Ethylcellulose und die gleiche Menge Pharmacoat 606 trocken verrieben, anschließend auf die erwärmte Mischung von 34 g Ethanol 96/Toluol 1/1 aufgestreut und gerührt, bis alles gelöst ist. 0,003 g Amaranth werden in 1 ml Wasser gelöst. Dieses und 0,1 g Polysorbat 80, 0,1 g Pfefferminzöl und 1,25 g Citroflex 2 und 2,5 g Miconazol Base werden der Celluloselösung unter Rühren zugegeben, bis eine homogene, rosa-trübe, dünnflüssige Suspension entsteht. Diese wird auf die Adhäsivschicht mit einer Naßschichtdicke von 1000 µm beschichtet und ebenfalls für 30 min bei 40°C getrocknet.

Vergleichsbeispiel 1

Um 1000 cm² eines Vergleichs-Pflasterlaminats im Labormaßstab herzustellen, werden für die Adhäsivschicht 1,5 g Pharmacoat 606 und 1,0 g Glycerin anhydricum in 125 g Ethanol 96% gelöst, anschließend 0,4 g Titandioxid darin homogen suspendiert. Auf einem Rührer mit der Einstellung 500 rpm, 150°C werden 5,0 g Carbomer 971 auf die ethanolschicht Lösung aufgestreut, das System verschlossen und anschließend bei Raumtemperatur für 60 min im hochtourigen Mixer homogenisiert. Langsames Rühren entfernt die eingearbeitete Luft und ergibt eine homogene, blasen- und klumpenfreie weißes Gel, welches auf Polyester (Fa. Hoechst, Hostaphan RN 100) mit einer Naßschichtdicke von 2000 µm ausgestrichen wird. Die Trocknung erfolgt bei 40°C über 30 min. Für die Wirkstoffschicht werden 4,8 g Ethylcellulose und 2,4 g Pharmacoat 606 trocken verrieben, anschließend auf die erwärmte Mischung von 34 g Ethanol 96/Toluol 1/1 aufgestreut und gerührt, bis alles gelöst ist. 0,003 g Amaranth werden in 1 ml Wasser gelöst. Dieses und 0,1 g Polysorbat 80, 0,1 g Pfefferminzöl und 1,25 g Citroflex 2 und 0,9 g Chlorhexidin Hydrochlorid werden der Celluloselösung unter Rühren zugegeben, bis eine homogene, rosa-trübe, dünnflüssige Suspension entsteht. Diese wird auf die Adhäsivschicht mit einer Naßschichtdicke von 1000 µm beschichtet und ebenfalls für 30 min bei 40°C getrocknet.

Vergleichsbeispiel 2

Um 1000 cm² eines Vergleichs-Pflasterlaminats im Labormaßstab herzustellen, werden für die Adhäsivschicht 1,5 g Carboxymethylcellulose (Blanose, Fa. Hercules) und 1,5 g Glycerin anhydricum in 125 g Wasser gelöst, anschließend 0,4 g Titandioxid darin homogen suspendiert. Auf einem Rührer mit der Einstellung 500 rpm, 150°C werden 5,0 g Carborner 971 auf die wässrige Lösung aufgestreut, das System verschlossen und anschließend bei Raumtemperatur für 60 min im hochtourigen Mixer homogenisiert. Langsames Rühren entfernt die eingearbeitete Luft und ergibt eine homogene, blasen- und klumpenfreie weiße Gel, welches auf Polyester (Fa. Hoechst, Hostaphan RN 100) mit einer Naßschichtdicke von 2000 µm ausgestrichen wird. Die Trocknung erfolgt stufenweise bis 70°C über 40 min. Für die Wirkstoffschicht werden 9,8 g Polyvinylalkohol (Mowiol 56-98, Fa. Hoechst), 1,1 g Sorbitol, 1,6 g Pharmacoat 606 in 100 g vorgelegtem Aqua dest. unter Rühren und Erwärmen auf 90°C gelöst. 0,003 g Amaranth werden in 1 ml Wasser gelöst. Dieses und 0,1 g Polysorbat 80, 0,1 g Pfefferminzöl werden der Celluloselösung unter Rühren zugegeben, bis eine homogene, rosa-klare, dünnflüssige Lösung entsteht. Diese wird auf die Adhäsivschicht mit einer Naßschichtdicke von 2000 µm beschichtet und für 15 min bei 80°C vor- und für 45 min bei 40°C nachgetrocknet.

Vergleich der in-vitro-Freisetzung von Beispiel 1 und Vergleichsbeispiel 1

Um zu verdeutlichen, daß es genau auf das richtige Verhältnis von wasserunlöslichem zu wasserlöslichen Celluloseether in der Wirkstoffschicht ankommt, wurde die Freisetzung in vitro verglichen. Die Freisetzung erfolgte in der Blatt-rührer-Apparatur nach EP in 900 ml PEG/Aqua dest 20/80 bei 75 rpm, 37°C, wobei die Pflaster mit der Adhäsivschicht auf ein Uhrglas gelegt und mit einem PE-Gitter fixiert wurden. Die Proben wurden analysiert per HPLC (Temp. 40°C, Säule MN 250 x 3 mm mit Kromasil RP-8, 5 µm, Eluent A: 0,1 M NH₄-Acetat pH 5 mit Essigsäure conc. Eluent B: ACN; Gradient: 30% ACN von 0 auf 7 min. steigend linear auf 50% ACN, ab 7,2 min wieder 30% ACN; Detektion bei 258 nm, Flußrate 1 ml/min. Injektionsvolumen 20 µl, Stop bei 15 min).

Alle Angaben in mg/0,8 cm²:

Zeit [h]	Beispiel 1	Vergleichsbeispiel 1	Verhältnis EC/HPMC
0	0	0	Beispiel 1= 1:1 Vergleichsbsp. 1= 2:1
0,5	0,37	0,03	
1	0,44	0,03	
2	n.b.	0,04	
4	0,70	0,11	

Wie aus der Tabelle ersichtlich, liegt die Freisetzung in dem erfindungsgemäßen Beispiel bereits nach 30 Minuten höher als die Freisetzung nach 4 Stunden im Vergleichsbeispiel, was auf das Verhältnis des wasserlöslichen zum wasserunlöslichen Celluloseether zurückzuführen ist.

Vergleich der physikalischen Eigenschaften von Beispiel 2 und Vergleichsbeispiel 2

Um zu verdeutlichen, daß es genau auf die richtige Auswahl des wasserunlöslichen Celluloseethers in der Wirkstoffschicht ankommt, werden die physikalischen Eigenschaften verglichen. Als qualitätsbestimmende Parameter wurden die folgenden untersucht:

Flächengewicht: aus 10 Pflastern á 0,8 cm² per Wägung als Mittelwert, Angabe in mg/cm²

Schichtdicke: 10 Werte mit Schichtdickenmeßgerät Minitest als Mittelwert, Angabe in µm

Trockenverlust: an 3 Pflastern á 0,8 cm² per Wägung vor- und nach 24 h Exikator, Mittelwert %

Quellung: 1 Pflaster á 1 cm² nach 1 h in Aqua dest. bei RT; 1 cm² = 0%

Wasseraufnahme: an 3 Pflastern á 0,8 cm² per Wägung vor- und nach 24 h 40°C über Aqua dest

Haftungskraft: an 3 Pflastern á 0,8 cm², 24 h hydratisiert, Frank-Gerät, "Peel", Stahlplatte, in N

Haftungsdauer: an 3 Pflastern á 0,8 cm², 24 h hydratisiert, Stahltopf, Aqua dest. RT, Paddle 100 upm, Angabe in Stunden

Parameter	Beispiel 2	Vergleichsbeispiel 2
Flächengewicht [mg/cm ²]	18,8	18,6
Schichtdicke [µm]	160	166
Trockenverlust [%]	3,05	3,83
Quellung [%]	0	50%
Wasseraufnahme [mg/0,8 cm ²]	170,8	116,1
Haftungskraft [N/0,8 cm ²]	0,36	0,28
Haftungsdauer [h] in vitro	> 4h	0,5 h
Haftungsdauer [h] in vivo	2,4h buccal n=8 3,7h gingival n=10	1,7h buccal n=7 1,4h gingival n=8

Wie aus der Tabelle ersichtlich, fällt im Vergleichsbeispiel der in-vitro-Parameter einer erheblichen Quellung stark

auf, der durch den Einsatz von Polyvinylalkohol als wasserschwerlöslichen Polymer statt der wasserunlöslichen Ethylcellulose verursacht wurde. Dadurch ist die wesentlich kürzere Haftungsdauer begründet, die sich nicht nur in der in vitro Haftungsdauer, sondern auch in vivo zeigt. Diese Quellung wurde zudem als unangenehm gewertet von den freiwilligen Probanden.

Patentansprüche

1. Pflasterzubereitung für die lokale Administration von Wirkstoffen in die Mundhöhle, bestehend aus einer Adhäsivschicht und einer Wirkstoffschicht, letztere enthält eine Matrix aus einem wasserunlöslichen Celluloseether und einem wasserlöslichen Celluloseether im Verhältnis 1 : 1 oder 2 : 3, nicht jedoch im Verhältnis 2 : 1 und steuert durch dieses Verhältnis gleichzeitig die Freisetzung des Wirkstoffes und die Haftungsdauer des Pflasters in der Mundhöhle. 10
2. Pflasterzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem wasserunlöslichen Celluloseether um Ethylcellulose und bei dem wasserlöslichen Celluloseether vorzugsweise um Hydroxypropylcellulose oder Carboxymethylcellulose handelt. 15
3. Pflasterzubereitung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sich in der Matrix ein Weichmacher von mind. 10% und maximal 40% bezogen auf die Gesamtwirkstoffschicht befindet.
4. Pflasterzubereitung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Weichmacher um Triethylcitrat handelt. 20
5. Pflasterzubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Adhäsivschicht und die Matrix untrennbar miteinander verbunden sind, was durch eine Überschichtung der Matrix auf die Adhäsivschicht aus gleicher Phase, vorzugsweise aus organischer Phase, erfolgt. 25
6. Pflasterzubereitung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Adhäsivschicht den gleichen wasserlöslichen Celluloseether wie die Matrix enthält, vorzugsweise Hydroxypropylcellulose.
7. Pflasterzubereitung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Wirkstoffen um Antiseptika wie Chlorhexidin, Hexetidin, Cetylpyridinium etc. oder Antimykotika wie Miconazol, Clotrimazol, Econazol, Nystatin, Tolnaftat, Sulbenfin, Itraconazol etc., oder Virustatika wie Amantadin, Aciclovir, Zidovudin etc., oder Antibiotika wie Tetracyclin, Metronidazol, Clindamycin etc., oder Lokalanästhetika wie Tetracain, Benzocain, Lidocain etc., oder Corticoide wie Triamcinolon, Hydrocortison etc., oder Salze des Fluorids, Kaliums, Zinks etc. oder Vitamine wie Ascorbinsäure, Tocopherol, Vitamin K, β -Carotin, Coenzym Q10 etc. handelt. 30
8. Pflasterzubereitung nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl in der Adhäsivschicht als auch in der Matrix übliche Hilfsstoffe wie Aromen, Süßstoffe, Stabilisatoren, oberflächenaktive Substanzen zugesetzt werden können. 35

35

40

45

50

55

60

65